

柳州市工人医院呼吸病房 2009 年 1 月—2012 年 12 月革兰阴性菌的分布与耐药性分析

李桂梅

柳州市工人医院 药学部, 广西 柳州 545005

摘要: **目的** 分析广西柳州市工人医院 2009 年 1 月—2012 年 12 月呼吸病房常见革兰阴性菌的分布及对抗菌药物的耐药情况, 为临床医师合理用药提供可靠依据。**方法** 对 2009 年 1 月—2012 年 12 月柳州市工人医院呼吸病房送检分离出的病原菌菌株及其耐药性进行回顾性调查分析。**结果** 共分离出常见的革兰阴性菌 1 434 株, 主要以肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌为主, 分别占 25.9%、19.7%; 大肠埃希菌和铜绿假单胞菌检出率分别 17.0%、12.6%。大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌超广谱 β -内酰胺酶 (ESBLs) 的平均检出率分别为 34.4%、54.9%。大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和阴沟肠杆菌对亚胺培南、美罗培南和哌拉西林/他唑巴坦保持较高的敏感性, 敏感率为 65%~100%。鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌对多数抗菌药物高度耐药, 且呈逐年上升趋势。**结论** 不同的革兰阴性菌对各类抗菌药物的耐药性存在差异, 应加强革兰阴性杆菌耐药性的动态监测, 为临床医师合理使用抗菌药物提供科学依据。

关键词: 耐药性; 革兰阴性菌; 微生物敏感性实验

中图分类号: R978 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2013)03 - 0389 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.03.035

Analysis on distribution and drug resistance of Gram-negative bacteria in respiration department of Liuzhou Worker's Hospital from January, 2009 to December, 2012

LI Gui-mei

Department of Pharmaceutical, Liuzhou Worker's Hospital, Liuzhou 545005, China

Abstract: Objective To analyze the distribution and drug resistance of Gram-negative bacteria in the Respiration Department of Liuzhou Worker's Hospital from January, 2009 to December, 2012, in order to provide the reliable basis for clinical rational drug use.

Methods Bacteria strains separated from the Respiration Department of Liuzhou Worker's Hospital from January, 2009 to December, 2012 and their drug resistance were studied, respectively. **Results** All of 1 434 Gram-negative bacteria were separated and the main strains were *Klebsiella pneumoniae* (25.9%), *Acinetobacter baumannii* (19.7%), *Escherichia coli* (17.0%), and *Pseudomonas aeruginosa* (12.6%). The average detection rates of extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in *K. pneumoniae* and *E. coli* were 34.4% and 54.9%, respectively. *E. coli*, *K. pneumoniae* and *Enterobacter cloacae* kept high sensibility to imipenem, meropenem, and piperacillin/tazobactam, and the sensitivity rate was 65%—100%. *A. baumannii* and *P. aeruginosa* kept high resistance to the most antibiotics and increased year by year. **Conclusion** The antimicrobial resistance of Gram-negative bacteria is different, so we should strengthen dynamic monitoring on drug resistance of Gram-negative bacteria, in order to provide the scientific basis for the clinical rational usage of antimicrobial drug.

Key words: drug resistance; Gram-negative bacteria; microbial sensitivity test

近年来, 广谱抗菌药在医院广泛应用, 革兰阴性菌感染的报道不断增多, 在医院感染中占重要的地位, 革兰阴性菌耐药性也出现了一些新的变化^[1]。流行病学监测发现, 革兰阴性菌的耐药性具有明显的地域特征^[2-3]。为了解和掌握医院呼吸病房革兰阴

性菌的分布变迁和耐药趋势为临床抗感染控制和治疗提供依据, 对广西柳州市工人医院 2009 年 1 月—2012 年 12 月呼吸病房送检的标本中分离的革兰阴性菌构成及耐药性进行统计分析, 为控制医院感染和指导临床合理使用抗菌药物具有重要意义。

收稿日期: 2013-03-03

作者简介: 李桂梅, 女, 本科, 研究方向为药学。Tel: 15278011212 E-mail: 406310595@qq.com

1 材料与方法

1.1 研究对象

选择柳州市工人医院 2009 年 1 月—2012 年 12 月呼吸病房送检分离的革兰阴性菌 1 434 株。临床标本主要来自于痰液 (56.2%)、尿液 (24.0%)、分泌物 (10.5%) 及血液 (6.0%)。采用铜绿假单胞菌 (ATCC 27853)、大肠埃希菌 (ATCC 25922) 作为质控菌株, 均由为中国食品药品检定研究院提供。

1.2 仪器与试剂

Vitek-2 微生物鉴定药敏分析仪及鉴定药敏板 GN13、GN 均购自法国梅里埃公司。

1.3 细菌鉴定及药敏分析

细菌培养、分离、鉴定均按照《全国临床检验操作规程》进行^[4]。Vitek-2 对分离的革兰阴性菌进行鉴定, 部分革兰阴性菌的鉴定采用手工法。药敏实验结果参照临床和实验室标准协会 (CLSI) 制定的标准对抗菌药物进行判读^[5]。

1.4 ESBLs 检测

参照 CLSI 推荐的双纸片增效实验进行确认^[6],

0.5 麦氏浓度的待检菌液涂于 MH 琼脂平板, 在 MH 培养基上分别贴头孢曲松/克拉维酸、头孢噻肟/克拉维酸、头孢他啶/克拉维酸纸片, 35 °C 培养箱中过夜培养, 量取抑菌环直径, 与单纸片平皿对照, 若加克拉维酸纸片较未加克拉维酸纸片抑菌环直径 > 5 mm, 说明该菌 ESBL 阳性。

1.5 统计学方法

细菌耐药性采用世界卫生组织细菌耐药性监测中心推荐的 Whonet 5.4 软件进行分析。

2 结果

2.1 病原菌构成

2009 年 1 月—2012 年 12 月呼吸病房送检的临床标本中共分离出 1 434 株常见的革兰阴性菌, 其中, 以肺炎克雷伯菌检出率最高, 为 25.9% (372/1 434); 其次检出 283 株鲍曼不动杆菌, 占 19.7%; 检出 244 株大肠埃希菌, 占 17.0%; 检出 181 株铜绿假单胞菌, 占 12.6%; 阴沟肠杆菌和嗜麦芽窄食单胞菌分别检出 118、82 株, 检出率分别为 8.2%、5.7%; 其他革兰阴性菌检出 140 株, 占 9.8%。见表 1。

表 1 2009 年—2012 年革兰阴性菌的检出情况

Table 1 Separated rates of Gram-negative bacteria from 2009 to 2012

病原菌	2009 年		2010 年		2011 年		2012 年	
	菌株数	构成比/%	菌株数	构成比/%	菌株数	构成比/%	菌株数	构成比/%
肺炎克雷伯菌	60	24.7	72	22.6	99	26.1	141	28.7
鲍曼不动菌	52	21.4	69	21.6	62	16.3	100	20.3
大肠埃希菌	46	18.9	54	19.6	65	17.1	79	16.1
铜绿假单胞菌	30	12.3	47	14.7	47	12.4	57	11.6
阴沟肠杆菌	23	9.5	26	8.2	33	8.7	36	7.3
嗜麦芽假单胞菌	11	4.5	12	3.8	28	7.4	31	6.3
其他	21	8.6	39	12.3	46	12.1	34	9.8
合计	243	100	319	100	380	100	492	100

2.2 主要肠杆菌科细菌对抗菌药物耐药率的变迁情况

呼吸病房 2009—2012 年分离出的肺炎克雷伯菌耐药分析结果显示, 其对碳青霉烯类、头孢哌酮/舒巴坦、环丙沙星、哌拉西林/他唑巴坦均有较高的敏感性。

值得注意的是, 4 年分离的肺炎克雷伯菌对氨苄西林的耐药率最高, 平均耐药率均在 90% 以上。大肠埃希菌对美罗培南、亚胺培南的耐药性最低。近 4 年环丙沙星、庆大霉素、头孢吡肟、头孢呋辛对大肠埃希菌的抗菌活性较低, 平均耐药率均在

60% 以上。头孢哌酮/舒巴坦和哌拉西林/他唑巴坦对大肠埃希菌保持较高的敏感率, 平均耐药率低于 9%。氨曲南、头孢曲松及左氧氟沙星等药物的耐药率逐渐增强。2009 年阴沟肠杆菌对美罗培南、亚胺培南的敏感率均为 100%, 对头孢哌酮、头孢吡肟和哌拉西林/他唑巴坦的敏感率较高, 在 90% 以上, 对左氧氟沙星、环丙沙星、氨曲南与氨苄西林的敏感率较低, 且呈逐渐降低的趋势。在这些药敏检测的药物中, 阴沟肠杆菌对氨苄西林/舒巴坦、头孢呋辛的耐药率最高, 平均耐药率在 85% 以上。见表 2。

表2 主要肠杆菌科细菌对常见抗菌药物的耐药率

Table 2 Drug resistance rates of main enterobacteriaceae bacterium about common antibiotics

抗菌药物	2009年			2010年			2011年			2012年		
	KPN%	ECO%	ECL%									
左氧氟沙星	33.3	30.4	34.8	37.5	37.0	42.3	39.4	40.0	45.5	41.8	43.0	50.0
环丙沙星	18.3	71.7	34.8	15.3	79.6	26.9	21.2	75.4	39.4	22.7	74.7	36.1
头孢噻肟	58.3	60.9	60.9	63.9	70.4	61.5	65.7	73.8	54.5	70.2	77.2	61.1
氨苄西林/舒巴坦	45.0	56.5	87.0	43.1	50.0	88.5	46.5	60.0	87.9	48.9	64.6	86.1
哌拉西林	58.3	80.4	69.6	52.8	83.3	76.9	49.5	89.2	78.8	59.6	87.3	83.3
氨苄西林	93.3	91.3	30.4	90.3	83.3	34.6	92.9	92.3	30.3	93.6	91.1	36.1
庆大霉素	50.0	65.2	60.9	54.2	68.5	53.8	53.5	70.8	63.6	58.9	79.7	66.7
头孢曲松	25.0	30.4	65.2	19.4	33.3	69.2	30.3	38.5	72.7	31.2	46.8	72.2
头孢他啶	48.3	65.2	52.2	51.4	59.3	57.7	45.5	67.7	63.6	57.4	64.6	69.4
氨曲南	20.0	56.5	30.4	22.2	63.0	42.3	26.3	66.2	48.5	30.5	70.9	58.3
头孢呋辛	55.0	69.6	82.6	61.1	64.8	88.5	50.5	73.8	84.8	67.4	75.9	88.9
头孢吡肟	46.7	69.6	4.3	55.6	66.7	3.8	59.6	75.4	6.1	60.3	81.0	8.3
头孢哌酮/舒巴坦	8.3	4.3	69.6	6.9	3.7	73.1	7.1	4.6	78.8	7.8	5.1	80.6
头孢哌酮	61.7	23.9	4.3	62.5	29.6	7.7	69.7	24.6	3.0	73.8	29.1	8.3
美洛培南	3.3	2.2	0.0	4.2	1.9	3.8	4.0	1.5	0.0	5.0	5.1	0.0
亚胺培南	3.3	0.0	0.0	2.8	0.0	3.8	3.0	1.5	0.0	4.3	2.5	0.0
哌拉西林/他唑巴坦	23.3	8.7	8.7	27.8	9.3	11.5	31.3	9.2	12.1	36.2	10.1	13.9

KPN-肺炎克雷伯菌 ECO-大肠埃希菌 ECL-阴沟肠杆菌

KPN- *K. pneumoniae* ECO- *E. coli* ECL- *E. cloacae*

2.3 主要非发酵菌对抗菌药物的耐药率变迁情况

4年来,鲍曼不动杆菌对头孢哌酮/舒巴坦的敏感率最高,均大于90%以上,而对亚胺培南与美罗培南的耐药率较低,但耐药率也呈逐年上升的趋势,分别由2009年的28.8%、26.9%上升到2012年的43.0%、40.0%。鲍曼不动杆菌对哌拉西林/他唑巴坦、氨苄西林/舒巴坦保持较高的耐药率,分别由2009年的65.4%、75.0%上升到2012年的84.0%、85.0%。

近4年环丙沙星、头孢吡肟、头孢呋辛对鲍曼不动杆菌的抗菌活性较低,同大肠埃希菌相似,平均耐药率在60%以上。铜绿假单胞菌对头孢哌酮/舒巴坦的敏感率最高,平均在80%以上,其次对亚胺培南、美洛培南、头孢呋辛、哌拉西林、左氧氟沙星的敏感率为60%~80%;2012年与2009年相比,铜绿假单胞菌对环丙沙星、头孢噻肟、头孢他啶均明显升高。见表3。

2.4 ESBLs 检出情况

呼吸病房2009—2012年大肠埃希菌ESBLs检出率逐年增加,分别为47.8%(22/46)、51.9%(28/54)、56.9%(37/65)、59.5%(47/79),4年平均检出率为54.9%;肺炎克雷伯菌的ESBLs检出率分别是26.7%(16/60)、31.9%(23/72)、35.4%(35/99)、38.3%(54/141),4年平均检出率为34.4%。

3 讨论

近年来,随着广谱抗菌药物和免疫抑制剂的广泛使用,侵入性检查和操作的增多,革兰阴性菌已成为呼吸道感染的主要致病菌。研究结果显示,2009年—2012年柳州市工人医院呼吸病房分离的主要革兰阴性菌依次为肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、大肠埃希菌和铜绿假单胞菌。与国内其他地区报道基本一致^[7-9]。

肺炎克雷伯菌是医院感染的主要条件致病菌之一,为柳州市工人医院呼吸科病房分离率最高的革

表 3 主要非发酵菌对常见抗菌药物的耐药率

Table 3 Drug resistance rates of main non-fermentative Gram-negative bacteria about common antibiotics

抗菌药物	2009 年		2010 年		2011 年		2012 年	
	ABA/%	PAE/%	ABA/%	PAE/%	ABA/%	PAE/%	ABA/%	PAE/%
左氧氟沙星	42.3	33.3	49.3	38.3	50.0	44.7	53.0	49.1
环丙沙星	69.2	53.3	66.7	42.6	74.2	70.2	74.0	68.4
头孢噻肟	53.8	46.7	60.9	51.1	66.1	66.0	75.0	73.7
氨苄西林/舒巴坦	75.0	46.7	76.8	53.2	80.6	57.4	85.0	63.2
哌拉西林	67.3	43.3	58.0	46.8	71.0	51.1	74.0	56.1
氨苄西林	46.2	60.0	44.9	66.0	54.8	70.2	58.0	73.7
庆大霉素	57.7	56.7	66.7	53.2	74.2	63.8	79.0	66.7
头孢曲松	59.6	43.3	69.6	53.2	75.8	51.1	83.0	54.4
头孢他啶	71.2	53.3	69.6	68.1	79.0	61.7	78.0	70.2
氨曲南	78.8	50.0	87.0	61.7	80.6	53.2	85.0	63.2
头孢呋辛	57.7	40.0	66.7	42.6	62.9	48.9	71.0	52.6
头孢吡肟	67.3	53.3	75.4	53.2	71.0	68.1	77.0	71.9
头孢哌酮/舒巴坦	3.8	13.3	5.8	14.9	8.1	19.1	9.0	24.6
头孢哌酮	48.1	43.3	59.4	48.9	62.9	55.3	71.0	64.9
美洛培南	26.9	23.3	29.0	25.5	35.5	27.7	40.0	29.8
亚胺培南	28.8	30.0	31.9	42.6	38.7	38.3	43.0	42.1
哌拉西林/他唑巴坦	65.4	46.7	72.5	53.2	80.6	53.2	84.0	57.9

ABA-鲍曼不动杆菌 PAE-铜绿假单胞菌

ABA- *A. baumannii* PAE-*P. aeruginosa*

兰阴性菌，提示该菌在呼吸病房革兰阴性菌感染的比重较大。耐药性分析显示，该菌对头孢哌酮/舒巴坦、碳青霉烯类、氨基糖苷类有较好的敏感性，且 4 年来的敏感率变化不明显，与国内夏晓影等^[9]报道相符，可依临床经验用药。肺炎克雷伯菌对氨苄西林、头孢哌酮等药物的耐药率较高，该菌的耐药菌株主要产生了 ESBLs，据有关文献报道^[8]，ESBLs 的发生率还与应用第三代头孢菌素、激素和医院感染有关，因此，为预防和减少 ESBLs 菌医院感染，除了合理应用抗菌药物和激素外，还应加强医院感染管理。

近年，大肠埃希菌对美罗培南、亚胺培南的敏感性最高，对头孢哌酮/舒巴坦和哌拉西林/他唑巴坦的敏感率大于 90% 以上。由表 2 可知，大肠埃希菌对 β -内酰胺类抗菌药物有较高的耐药性，通过检测 ESBLs 发现，分离的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌 ESBLs 的平均检出率分别为 34.4%、54.9%，与国内学者报道结果相似^[9]。研究发现，大肠埃希菌另一耐药机制可能与其产生 AmpC β -内酰胺酶有关，该酶可以水解大部分的头孢菌素类抗菌药物，且能抵

抗克拉维酸的抑制作用^[10]。阴沟肠杆菌为条件致病菌，药敏分析结果显示，该菌在 2009 和 2012 年对美罗培南、亚胺培南的敏感率均为 100%，但对碳青霉烯类、头孢菌素类、喹诺酮类抗菌药物高度耐药。有研究指出，这些耐药菌株的出现可能主要与其产生 AmpC 酶相关^[8]。

与主要肠杆菌科细菌相比，非发酵菌中鲍曼不动杆菌对亚胺培南与美罗培南的耐药率较高，分别由 2009 年的 28.8%、26.9% 上升到 2012 年的 43.0%、40.0%。对青霉素类（如氨苄西林），第一、二、三代头孢菌素的耐药率达 45% 以上，对喹诺酮类药物（如左氧氟沙星、环丙沙星）的耐药率也较高，可能与上述抗菌药物广泛及不合理使用有关。药敏检测发现，该菌对 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂（如头孢哌酮/舒巴坦）的敏感性较好，因此，可以通过合理使用该类药物治疗鲍曼不动杆菌感染。铜绿假单胞菌也是支气管扩张感染的最常见的致病菌。2009—2012 年呼吸病房共分离出铜绿假单胞菌 181 株，对其较敏感的抗菌药物有头孢哌酮/舒巴坦、亚胺培南、美罗培南、头孢呋辛等，但其敏感率有下降趋势。

革兰阴性杆菌为广西柳州市工人医院呼吸病房的重要病原菌之一,药敏结果显示,多数革兰阴性菌有了多药耐药性。及时了解医院革兰阴性菌的分布特点及药敏实验结果,对指导临床医生合理选用抗菌药物、制定有效治疗方案和控制院内感染具有十分重要的意义。

参考文献

- [1] 李红霞,陈慧玉,蒋文强,等. 常见革兰阴性菌耐药性连续5年动态变化研究 [J]. 重庆医学, 2012, 41(34): 3653-3655.
- [2] 陈民钧,王辉. 要重视耐药监测 [J]. 中华检验医学杂志, 2002, 25(6): 3252.
- [3] 马越,李景云,金少鸿. 努力加强我国细菌耐药性监测 [J]. 中华医学杂志, 2003, 83(12): 1029.
- [4] 叶应妩,王毓三. 全国临床检验操作规程 [M]. 第3版. 南京: 东南大学出版社, 1997, 474-548.
- [5] Clinical and Laboratory Standard Institute(CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing [S]. CLSI, 2010.
- [6] Ferraro M J. *National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests: Approved Standard* [M]. NCCLS, 2003.
- [7] 任微,王璐,褚美玲,等. 12379株革兰阴性杆菌感染流行病学及耐药性变迁调查 [J]. 中国医药导报, 2012, 9(11): 141-143.
- [8] 钱海英. 临床常见革兰阴性菌的分布及其耐药性分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(20): 3223-3224.
- [9] 夏晓影,贾蓓,王群,等. 常见革兰阴性杆菌3年耐药性监测 [J]. 中国抗生素杂志, 2012, 37(10): 783-786.
- [10] 许飞,康秀华,胡雪飞,等. 3年6707株革兰阴性菌分布及药敏动态变化 [J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(3): 570-572.